

JUHA VAKKILAINEN

LT, klinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

# EVOLOKUMABI

Repatha 140 mg injektioneste, liuos,  
esitäytetty ruisku, Amgen Europe B.V.

Evolokumabi on ensimmäinen PCSK9-proteiinin estäjä. Se vähentää tehokkaasti LDL-kolesterolipitoisuutta, ja vakavat haittavaikutukset vaikuttavat harvinaisilta. Evolokumabin vaikutusta sydän- ja verisuoniperäiseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei kuitenkaan ole vielä määritetty, joten se ei ole hyperkolesterolemian ensisijainen hoitovaihtoehto.

**S**tatiinit pienentävät tehokkaasti LDL-kolesterolipitoisuutta, ja niiden on useissa kliinisissä tutkimuksissa osoitettu vähentävän valtimotaudin riskiä. Tehokkaimmasta siedetystä statiinihoidosta huolimatta jäännösriski on kuitenkin huomattava potilailla, joilla valtimotautitapahtumien riski on suuri. Tämän vuoksi tarvitaan uusia lääkkeitä hyperkolesterolemian hoitoon ja valtimotautitapahtumien ehkäisyyn.

## Käyttöaiheet ja annostus

### *Hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen dyslipidemia*

Evolokumabi on tarkoitettu aikuisille primaarisen (heterosygoottisen perinnällisen ja ei-perinnällisen) hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon, ruokavalion ohella:

- yhdessä statiinin kanssa tai statiinin ja muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa potilaille, joiden LDL-kolesterolipitoisuus ei laske tavoitetasolle suurimmalla siedetyllä statiiniannoksella, tai
- yksinään tai yhdessä muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa, kun potilas ei siedä statiinia tai statiini on vasta-aiheinen.

Suosittelu Repatha-annostus on joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa pistoksena ihon alle.

### *Homotsygoottinen perinnällinen hyperkolesterolemia*

Evolokumabi on tarkoitettu aikuisille ja 12 vuotta täyttäneille nuorille, joilla on homotsygoottinen perinnällinen hyperkolesterolemia, yhdessä muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen kanssa.

Suosittelu aloitusannostus on 420 mg kerran kuukaudessa. 12 viikon hoidon jälkeen annostelua voidaan tiheittää siten, että 420 mg:n annos annetaan kahden viikon välein, ellei kliinisesti merkittävää vastetta ole saavutettu.

Evolokumabin annosta ei tarvitse muuttaa korkean iän eikä lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan tai lievän maksan vajaatoiminnan vuoksi. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla evolokumabin pitoisuus plasmassa on keskimäärin 40–50 % pienempi kuin terveillä henkilöillä, mikä saattaa heikentää LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävää tehoa. Vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu.

Evolokumabin vaikutusta sydän- ja verisuoniperäiseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole vielä määritetty.

## Farmakologia

Elimistö säätelee solukalvon LDL-reseptorien määrää geenitranskription, lähetti-RNA:n translaation ja translaation jälkeisen säätelyn avulla. Verenkiertoon erittyvä PCSK9-

**Taulukko 1.** Evolokumabin vaikutus lipidiparametreihin lumelääkkeeseen verrattuna. Prosentuaalinen muutos lähtötasosta viikolle 52 (keskiarvo [95 %:n luottamusväli]).

LDL-kolesteroli, %	Ei-HDL-kolesteroli, %	Apolipoproteiini B, %	Lipoproteiini (a), %	HDL-kolesteroli, %	Triglyseridit, %
-59 (-64, -55)	-50 (-54, -46)	-44 (-48, -41)	-22 (-26, -19)	5 (3, 8)	-12 (-17, -6)

proteiini (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) on tärkeä LDL-reseptorien määrän säätelijä. Se sitoutuu maksasolujen solukalvon LDL-reseptoreihin ja ohjaa ne lysosomeihin pilkkotaviksi. Evolokumabi sitoutuu veressä PCSK9:ään ja estää sen toiminnan. Tämän seurauksena LDL-reseptorien hajoaminen vähenee ja niiden määrä solukalvolla kasvaa. Maksan LDL-reseptorien määrän kasvu pienentää vastaavasti seerumin LDL-kolesterolipitoisuutta.

Evolokumabin farmakokineettiset ominaisuudet ovat tyypillisiä IgG-luokan vasta-aineille. Ihon alle pistettynä se imeytyy hitaasti (mediaani- $T_{max}$  3–4 vrk). Sen jakautumistilavuus vastaa plasman tilavuutta, ja eliminaation puoliintumisaika on noin 11–17 vuorokautta. Statiinien annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti evolokumabin kanssa.

## Teho

Evolokumabin tehoa on tutkittu primaarista hyperkolesterolemiaa tai sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla yhdessä 52 viikkoa kestäneessä (DESCARTES, **taulukko 1**) ja useassa 12 viikkoa kestäneessä satunnais- tai kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa evolokumabia annosteltiin joko 140 mg kahden viikon välein tai 420 mg kerran kuukaudessa, jolloin se laski keskimääräistä LDL-kolesterolipitoisuutta noin 60–70 % (muutos lähtötilanteesta viikolle 10–12; plasebokorjattu arvo). Vaikutus triglyseridi- ja HDL-kolesterolipitoisuuteen on vaatimattomampi (**taulukko 1**). Evolokumabin teho osoitettiin sekä statiinihoidon lisänä (atorva-, rosuva- tai simvastatiini) että potilailla, joille statiinit eivät sovi.

Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla muihin rasva-arvoja alentaviin lääkkeisiin lisätty evolokumabi pienensi keskimääräistä LDL-kolesterolipitoisuutta 32 % lumevalmisteseen verrattuna (muutos lähtötilanteesta viikolle 12).

## Haittavaikutukset

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat nenänielun tulehdus, ylähengitystieinfektio, selkäkipu ja nivelsärky. Näitä ilmaantui kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa suunnilleen saman verran evolokumabia ja vertailulääkkeitä saaneilla potilailla. Evolokumabi ei lisännyt luurankolihasiin, maksaan tai munuaisiin kohdistuneita haittavaikutuksia eikä diabeteksen ilmaantuvuutta.

## Pohdinta

Evolokumabi on uusi LDL-kolesterolipitoisuutta tehokkaasti pienentävä lääke. Tutkimusnäyttöä sen tehosta sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden ehkäisyssä saadaan kuitenkin vasta lähivuosina. Toistaiseksi evolokumabi on hyperkolesterolemian toissijainen hoitovaihtoehto ja lisälääke potilaille, joilla on korkea valtimotautitapahtumien riski ja joilla ei statiineilla saada riittävää hoitovastetta. ■

## Kirjallisuutta

Blom DJ, ym. DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809–19.

Repatha-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 17.7.2015.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääkehaut ja -luettelot > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.